

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1967 - N° 102

TITRE DE LA THÈSE

ÉTUDE PAR IMMUNOFLUORESCENCE
DES ANTICORPS ANTINUCLÉAIRES DANS LE LUPUS
ERYTHEMATEUX DISCOÏDE CHRONIQUE

ESSAI D'APPRECIATION DES RELATIONS
AVEC LE LUPUS ERYTHEMATEUX AIGU DISSÉMINÉ

(Travail du Laboratoire d'Hygiène et du Service de Dermatologie)

(Professeur Jean Thivolet)

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon

et soutenue publiquement le 19 Juin 1967

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Madame TISSOT-GUERRAZ

née ~~Francine~~ Françoise LALAIN

Ancienne Externe des Hôpitaux de Lyon

Lauréate de la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie

née le 4 Juin 1942

à LYON (6^e)

Année 1967 - N° 102

TITRE DE LA THÈSE

**ÉTUDE PAR IMMUNOFLUORESCENCE
DES ANTICORPS ANTINUCLÉAIRES DANS LE LUPUS
ERYTHEMATEUX DISCOÏDE CHRONIQUE**

**ESSAI D'APPRECIATION DES RELATIONS
AVEC LE LUPUS ERYTHEMATEUX AIGU DISSÉMINÉ**

(Travail du Laboratoire d'Hygiène et du Service de Dermatologie)

(Professeur Jean Thivolet)

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon

et soutenue publiquement le 19 Juin 1967

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Madame TISSOT-GUERRAZ

née Françoise LALAIN

Ancienne Externe des Hôpitaux de Lyon

Lauréate de la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie

née le 4 Juin 1942

à LYON (6^e)

TITRE DE LA THÈSE

ÉTUDE PAR IMMUNOFLUORESCENCE
DES ANTICORPS ANTINUCLEAIRES DANS LE LUPUS
ERYTHÉMATÉUX DISCOÏDE CHRONIQUE
ESSAI D'APPRÉCIATION DES RELATIONS
AVEC LE LUPUS ERYTHÉMATÉUX AIGU DISSEMINÉ
(Travail du Laboratoire d'Urologie et du Service de Dermatologie)
(Professeur Jean Thivierge)

THÈSE

présentée

à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 19 Juin 1961
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine



MADAME TISSOT-GUÉRAZ

née François LALAN

docteur ès sciences des Universités de Lyon
lauréate de la Faculté de Médecine et de Pharmacie

née le 4 Juin 1942

à LYON (6^e)

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens Honoraires :

M. J. LEPINE - Membre de l'Institut

M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen :

M. J. F. CIER

Assesseurs :

M. M. LEVRAT

M. J. DOURCHE

Conseiller Administratif :

M. H. PRUVOST

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PATEL - LEPINE - TRILLAT - GARIN
GATE - MARTIN - GABRIELLE - SANTY -
DUCLOS - GUILLEMINET - HERMANN -
ROCHET - POLLOSSON - ENSELME -
WERTHEIMER - SARROUY - BANSILLON -
DECHAUME - LACROIX.

PROFESSEURS

MM.

J. CIBERT	Clinique urologique
P. PONTUS	Physique biologique (détaché à Beyrouth)
M. CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
F. PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
R. FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
P. CROIZAT	Clinique médicale C
P. MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
L. REVOL	Pharmacie galénique
H. PIGEAUD	Clinique obstétricale
J. BOURRET	Médecine du Travail
M. LEVRAT	Clinique médicale A
R. SOHIER	Bactériologie - Virologie - Immunologie
G. NETIEN	Botanique et Cryptogamie
P. BERTRAND	Clinique chirurgicale C
A. BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
B. DREVON	Pharmacie chimique et Pharmacologie
L. ROCHE	Médecine légale et Déontologie
J. COUDERT	Parasitologie et Pathologie exotique

P. MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audiophonologie
L. PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
H. THIERS	Clinique de Dermatologie, Syphiligraphie et Allergologie
J. BRUN	Clinique de Pneumophtisiologie
J. CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
M. DARGENT	Clinique carcinologique
M. BERGER (1)	Physique nucléaire appliquée à la Médecine
A. GUICHARD	Anatomie pathologique
P. GIRARD	Pathologie générale et expérimentale
M. GIRARD	Clinique médicale D
M. LATARJET	Anatomie
R. PEYCELON	Clinique chirurgicale B
A. VACHON	Pathologie médicale
P. GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
J. PAPILLON	Radiologie
M. JEUNE	Clinique médicale infantile et Hygiène du 1er âge
A. GONIN	Thérapeutique
P. MONNET	Clinique médicale infantile B
J. CHATONNET	Physiologie B
P. GUINET	Clinique endocrinologique
H. COLLET (1)	Chimie générale et pharmaceutique
A. TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
Ch. FREIDEL	Clinique stomatologique
J. MARION	Clinique de chirurgie et d'Orthopédie infantiles
J. DORCHE	Matière médicale et Législation pharmaceutique
L. MANSUY (1)	Neurochirurgie
L. REVOL (1)	Hématologie
J. LECUIRE (1)	Neurochirurgie
H. LIARAS (1)	Clinique chirurgicale propédeutique
L. PERROT	Chimie
J.F. CIER	Physiologie A
J. PERRIN	Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire
P. GOINARD (1)	Clinique thérapeutique chirurgicale et chirurgie expérimentale
P. MICHAUD	Clinique de Chirurgie cardiaque
M. PONT (1)	Médecine générale
J. TRAEGER (1)	Pathologie métabolique et rénale
J. MATHIEU	Clinique gynécologique
G. FAUCON	Biologie médicale et Pharmacodynamie
A. BERTOYE	Clinique des Maladies infectieuses
G. VIGNON	Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie sociale
D. VINCENT	Biochimie appliquée
A. CIER	Pharmacodynamie
L. COLOBERT	Chimie biologique et médicale
X.....	Pathologie chirurgicale
X.....	Clinique neuro-psychiatrique de d'Hygiène mentale
X.....	Physiologie et Pathologie obstétricales
X.....	Hygiène et Action sanitaire et sociale
X.....	Histologie et Embryologie

(1) - Professeurs à titre personnel.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

ROMAN	Parasitologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique
ODDOUX	Botanique et Cryptogamie
de SOLLIERS	Chimie analytique
DESPIERRES	Médecine générale
GARIN	Parasitologie
TOLOT	Médecine du Travail
THIVOLET	Hygiène
MALLEIN	Chimie analytique
PINET	Electro-Radiologie
COLOMB	Dermatologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

MM.

CREYSSSEL R.	Chimie biologique
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale
JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physique biologique
TOMMASI	Anatomie pathologique
BUFFARD	Electro-radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
de MOURGUES Fr.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses
REBOUILLAT	Chirurgie générale
ROMAGNY	Pédiatrie
DELAHAYE	Médecine générale
DELEUZE	Anesthésiologie
GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
MICHEL	Anesthésiologie
FRANCOIS	Pédiatrie et Puériculture
MICHOULIER	Chirurgie générale
LAMBERT	Médecine générale
FRIES	Médecine générale
GILLY	Pédiatrie
ROBERT	Médecine générale
BOUCHET	Anatomie
BETHENOD	Pédiatrie
GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
KALB	Pneumo-phtisiologie
LARBRE	Pédiatrie
SOUSTELLE	Chirurgie générale
VIALA	Médecine générale
VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
GIROD	Histologie et Embryologie
GRAS	Chimie biologique

MM.	
COLIN	Médecine légale
BERTRAND	Chimie biologique
MARET	Chirurgie générale
VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie
CHOLLAT	Electro-radiologie
FLEURETTE	Bactériologie
FLANDROIS	Physiologie
MOREL	Hématologie
TERMET	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FREDERICH	Pharmacologie
DAUDET	Chirurgie infantile
BRUNE	Médecine générale et Thérapeutique
LOMBARD-PLATET	Chirurgie générale
BOUVIER	Rhumatologie
FREYCON	Pédiatrie
LAPRAS	Neuro-chirurgie
PELLET	Physiologie
DUQUESNEL	Electroradiologie
DEJOUR	Orthopédie et Traumatologie
MOULIN	Dermato-Vénérologie
PERRIN-FAYOLLE	Pneumo-phtisiologie
PALIARD	Médecine générale et Thérapeutique
MORGON	O. R. L.
PAUPERT-RAVAULT M.	Ophtalmologie
MOTIN	Anesthésiologie
PASQUIER	Médecine générale et Thérapeutique
VAUZELLE	Anatomie pathologique
CZYBA	Histologie et Embryologie
CABANAC	Physiologie
TOURAINÉ	Pneumo-phtisiologie
BEL	Médecine générale et Thérapeutique
CHARVET	Gynécologie obstétrique
BRAILLON	Anatomie et Chirurgie générale
VILLIERS	Chirurgie générale
LOUISOT	Chimie biologique et Chimie des Explorations fonctionnelles
COURJON	Neuro-psychiatrie
MORNEX	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

MM.	
FAVRE-GILLY	Hématologie
RIFFAT	Hygiène
ROLLET	Pharmacie galénique
BIZOLLON	Physique

AGREGES EN EXERCICE

MM.

BONAMOUR	Ophtalmologie
FRANCILLON	Chirurgie générale
NOTTER	Gynécologie obstétricale
de MOURGUES G.	Chirurgie générale
DUMONT Martial	Obstétrique
SCHOTT	Neuro-psychiatrie
DEVIC	Médecine générale
SAUBIER	Chirurgie générale
DURAND	Urologie
HUGONNIER	Ophtalmologie
ALLEGRE	Neuro-chirurgie
GARDE	Médecine générale
FAYSSE	Orthopédie
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
PARRIN A.	Médecine générale
NORMAND	Médecine générale
MOUNIER-KUHN A.	Chirurgie générale
CHASSARD	Electroradiologie
GARMIER	Obstétrique
DUMAS	Stomatologie
SCHNEPP	Orthopédie
NOEL	Médecine générale

Examineurs de la Thèse :

Président : M. le Professeur SOHIER

Assesseurs: MM. le Professeur TRAEGER
le Professeur THIVOLET
le Professeur Agrégé MOULIN

A MES PARENTS ,

en témoignage de
mon affection et
de ma reconnaissance.

A MES GRANDS PARENTS

A MON MARI

A TOUS MES FRERES ET SOEURS

A MES BEAUX PARENTS

A MES BEAUX FRERES ET BELLES SOEURS

A TOUTE MA FAMILLE, A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur SOHIER

Il nous a fait un grand honneur
en acceptant de présider notre jury de
Thèse.

Durant les trois années passées
en son laboratoire, nous avons pu admirer
l'immensité de son savoir, sa rigueur in-
tellectuelle et ses hautes qualités humaines.

Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre profond respect et
de nos remerciements.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur TRAEGER

Au cours du semestre passé dans son service nous avons apprécié la valeur de son enseignement, sa bonté pour les malades et sa bienveillance à notre égard.

Il nous fait aujourd'hui l'honneur d'être notre juge.

Qu'il nous permette de lui exprimer nos sentiments respectueux et reconnaissants.

Monsieur le Professeur THIVOLET

Il nous a confié le sujet de cette thèse et nous a toujours beaucoup aidée dans sa réalisation.

Il nous a guidée dans le domaine de la biologie, et les quelques années passées à travailler sous ses directives nous ont permis de profiter constamment de ses conseils et de son enseignement.

L'occasion nous est offerte de le remercier sincèrement et de l'assurer de notre profond respect.

Monsieur le Professeur Agrégé MOULIN

Nous le remercions vivement de l'amabilité avec laquelle il nous a accueillie et a bien voulu accepter de juger ce travail.

Nous le prions de trouver ici l'expression de notre gratitude.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur MARION

Monsieur le Professeur WERTHEIMER

Monsieur le Professeur PIGEAUD

Monsieur le Professeur BERTOYE

Monsieur le Professeur TRAEGER

Monsieur le Professeur Agrégé FRIES

Monsieur le Professeur CROIZAT

Monsieur le Professeur REVOL

Monsieur le Professeur FROMENT

A Monsieur le Professeur MALLEIN,
Pharmacien des Hôpitaux,
et Monsieur SABATER, Inteme en Pharmacie.

Ils ont bien voulu accepter de
pratiquer les électrophorèses.

Sincères remerciements.

=====

Aux membres du Laboratoire d'Hygiène,

Nous remercions ici bien vive-
ment tous ceux qui, au Laboratoire
d'Hygiène, nous ont aidée dans la réa-
lisation de ce travail.

CHAPITRE PREMIER

De nombreux auteurs - depuis KAPOSI en 1872, qui le premier souligna que le LEC ⁽¹⁾ peut évoluer vers une maladie plus générale à localisations pluri-viscérales - se sont efforcés d'étudier les liens qui existent entre LEC et LEAD ⁽²⁾.

S'agit-il d'expressions différentes d'une seule maladie ?

Un malade porteur d'un LEC a-t-il des chances de présenter, dans les années ultérieures, un LEAD ?

Cette discussion a non seulement un intérêt nosologique, mais aussi un intérêt pratique ; car, il est important de traiter précocement le LEAD dont la thérapeutique n'est pas la même que celle du LEC, mais aussi, éventuellement, d'éviter chez certains sujets qui paraissent exposés à une transformation aiguë toute agression capable de précipiter cette évolution: on connaît le rôle des agressions physiques ou médicamenteuses.

Les arguments qui tendent à prouver que LEC et LEAD appartiennent tous deux à la même famille ne manquent guère :

(1) - Lire désormais : lupus érythémateux chronique.

(2) - Lire désormais : lupus érythémateux aigu disséminé.

- Observations de cas de LEC ayant évolué vers le LEAD (Cannon et Curtis 1958, Storck, Berzups 1962).

- Lésions discoïdes représentant les seuls signes cutanés d'un LEAD et parfois même, les seuls signes d'appel (Ganor et Sagher 1962).

- Survenue chez les membres d'une même famille de LEC et de LEAD (Mac Cuistion et Schoch, Epstein et Litt).

Pour GOLD, MARTEN, BLACKBURN, KADYROWA, le LEC est une affection plus répandue que le LEAD mais l'incidence actuelle de cas nouveaux de LEC n'a guère varié : GOLD en 1960, avait des résultats sensiblement identiques à ceux de RADCLIFFE en 1910.

Si l'âge préférentiel est sensiblement le même pour les deux affections : 20 à 40 ans, l'importance du sexe est particulièrement nette pour le LEAD : les statistiques d'ALLENDE font état d'une proportion de deux femmes pour un homme présentant un LEC (17/1 pour ROTHFIELD ; 1,5/1 pour GOLD) et de cinq femmes pour un homme présentant un LEAD.

Cette prépondérance féminine permet de supposer que la prédisposition génétique, si elle existe, pourrait être liée au sexe.

De nombreux auteurs ont également remarqué que l'entourage familial d'un malade atteint de LEC ou de LEAD présentait très souvent une anomalie sérologique nette : hypergammaglobulinémie, cellules L E, anticorps antinucléaires et facteur rhumatoïde, ce qui confirmerait l'existence d'un terrain favorisant.

Cet aspect du problème a été particulièrement développé dans la thèse de Françoise VERJUS (1964).

C'est ainsi que LEONHARDT (1957), parmi les membres d'une famille où l'on comptait trois LEAD, trouve trois hypergammaglobulinémies modérées, une très forte hypergammaglobulinémie, enfin un cas de LEC bénin avec gammaglobulinémie très élevée.

De même, RODMAN (1960) relève 12 hyper^{gamma}globulinémies sur 59 consanguins de malades atteints de LED.

HOLMAN et DEICHER (1960), dans une étude importante, ont examiné les 106 membres de 27 familles où existait un LEAD : il en ressort que 36% des sujets présentent une anomalie sérologique : l'hypergammaglobulinémie étant notée de manière très habituelle.

CORCOS, ROBBINS, ROGOFF et HEINER (1961), SIEGEL (1961), ont effectué les mêmes travaux et trouvent également une augmentation des gamma-globulines sériques, ainsi que BRUNJES, ZIKE, JULIAN (1961). - Egalement en 1961, MORTEO relève sur 44 membres provenant de 19 familles :

- . 10% de facteur rhumatoïde.
- . 11% de fausses réactions sérologiques de syphilis.
- . 14% d'anticorps antinucléaires par la technique d'immunofluorescence.
- . 18% d'hypergammaglobulinémie.
- . et dans un seul cas, la présence de cellules L E.

POLLAK et MANDEMA (1961) note^{nt} sur 50 sérums, la présence d'anticorps antinucléaires dans 24 cas, soit 19 des 36 parents du premier degré et 5 des 14 consanguins du deuxième degré.

En 1962, JAMRA sur 15 membres provenant de trois familles différentes, avait noté 3 hyperalphaglobulinémies et 2 hypergammaglobulinémies. Pourcentage retrouvé par WOLF et GOKCEN : sur 23 personnes

3 hypergammaglobulinémies, 1 hyperalphaglobulinémie, 5 fois la présence d'anticorps antinucléaires.

WIDELOCK, pour sa part, avait relevé 8 fois la présence d'anticorps antinucléaires sur 237 sujets.

Fr. VERJUS, dans son étude portant sur 149 consanguins de 13 familles, a relevé un LEC du visage, une maladie de Raynaud, une anémie hémolytique.

L'influence du climat, de la saison a été minimisée par certains (WEBER), mise en valeur par d'autres (KADLOWA).

Le trauma initial (LODIN) joue certainement un rôle, de même que la lumière solaire : on connaît la prédilection de l'éruption aussi bien dans le LEC que dans le LEAD pour les zones exposées à la lumière.

Un argument récent a été apporté par un auteur hollandais qui a montré que l'immuno-histologie était identique dans le LEC et le LEAD.

Autant d'éléments qui tendraient à rapprocher LEAD et LEC.

Cependant, il faut souligner que LEC et LEAD sont bien des entités cliniques distinctes :

Le LEC constitue avant tout une maladie dermatologique, de diagnostic clinique et histologique la plus souvent aisé, alors que le diagnostic de LEAD nécessitera des investigations biologiques plus poussées et sera posé selon les cas, aussi bien par le cardiologue, l'hématologiste le néphrologue que par le dermatologue.

La marche de l'affection est elle aussi très différente. Le LEC évolue sur le mode chronique, restant stable pendant des années, alors que le LEAD peut mettre très vite en jeu le pronostic vital.

Comment se présentent LEC et LEAD sur le plan séméiologique ?

• Les lésions cutanées résument à elles seules le LEC alors qu'elles ne sont qu'un des éléments du LEAD : ces lésions du LEC, frappant plus volontiers figure, oreilles et décolleté, débutent par des plaques érythémateuses, deviennent papulosquameuses, légèrement surélevées, puis oedémateuses, rougeâtres. Au stade chronique, elles seront bien limitées, rondes, ovales, ou irrégulières ; parfois elles se résorbent, mais le plus souvent elles laissent derrière elles des cicatrices lisses et blanches ; les caractéristiques de ces lésions sont donc un érythème localisé persistant, des squames adhérentes, un certain degré d'atrophie et une télangiectasie.

Du point de vue histologique, les modifications de l'épiderme sont les plus spécifiques, mais elles sont secondaires aux modifications du derme et très souvent demandent un certain temps pour se manifester.

• Le LEAD, selon la définition de DUBOIS est un syndrome clinique de cause inconnue, caractérisée par un développement viscéral, sujet à des rémissions multiples et à des exacerbations affectant un ou plusieurs organes.

Ses critères de diagnostic les plus couramment admis ont été subdivisés en critères : obligatoires, majeurs et mineurs.

- Le critère obligatoire étant la vitesse de sédimentation (V.S.) à 20 mm en une heure.
- Les critères majeurs: l'éruption cutanée de type Vespertilio, une leucopénie inférieure à 5000, recherche de cellules LE positive,
- Les critères mineurs: étant représentés par des arthralgies, oedèmes, état fébrile, modifications rétiniennes, protéinurie.

Le diagnostic exige la présence simultanée soit d'un critère obligatoire et de deux majeurs au minimum, soit d'un critère obligatoire d'un majeur et de deux mineurs.

S'il est assez aisé de poser le diagnostic de LEC devant des lésions typiques et de LEAD devant un tableau évocateur, il est beaucoup plus difficile de ranger dans l'une ou l'autre catégorie tous les cas intermédiaires :

- tout d'abord, le LEAD peut se traduire, sur le plan cutané, par des lésions de même morphologie et de même distribution que celles du LEC (10,8% sur 520 cas de LEAD dans la statistique de DUBOIS), surtout dans les cas ayant longtemps évolué, et l'examen histologique peut fort bien ne pas différencier une lésion précoce de LEC d'une lésion bien développée de LEAD.

- d'autres questions se posent : un LEC s'accompagnant

- .. de petits signes cliniques tels qu'arthralgies, asthénie, anorexie, température,
- .. ou biologiques : V.S. élevée, hypergammaglobulinémie, leucopénie,
- .. est-il encore un LEC ou déjà un état prémonitoire de LEAD ?

Bien entendu, nous excluons les cas avec température élevée, perte de poids progressive, évolution rénale, cardiaque, pulmonaire, qu'il est justifié de classer comme LEAD (selon O'LEARY, CANNON, CURTIS).

La découverte par HARGRAVES des cellules L E a fourni depuis 1949, un critère diagnostic d'une valeur considérable. Assez rapidement on a pu préciser que ces aspects particuliers de nucléophagocytose étaient dûs à la présence dans le sérum des malades, d'auto-anticorps d'un type nouveau, en l'espèce d'anticorps antinucléaires. Cette notion de l'existence au

cours du LEAD d'une auto-immunité antinucléaire très régulièrement retrouvée, a été encore renforcée par la mise en oeuvre, ces dernières années, de méthodes sérologiques très sensibles, parmi lesquelles la méthode d'immunofluorescence (I.F.) très largement et de plus en plus souvent utilisée.

Le diagnostic clinique de LEAD doit donc être actuellement constamment contrôlé par la recherche des stigmates biologiques, et c'est pour cette raison qu'il nous a paru intéressant d'appliquer ces critères dans une étude portant non seulement sur les cas de LEC suspects de transformation, mais aussi, en parallèle, sur tous les cas de LEC que nous avons pu recueillir.

C'est ainsi, qu'au total, 98 malades ont été explorés.

Nous avons donc, en résumé, essayé de cette façon de répondre aux questions suivantes :

. Va-t-on trouver, dans les sérums des malades atteints de LEC, pur ou non, des anticorps antinucléaires, dans quel pourcentage, à quel taux ?

. Si oui, quelle est la valeur pronostique et thérapeutique que nous pouvons y attacher ?

MOYENS d'ETUDE

Nous ne ferons qu'un bref rappel des techniques de recherche des anticorps antinucléaires par la méthode d'I.F. que nous avons utilisée au laboratoire d'Hygiène depuis 1961, et qui a fait l'objet de plusieurs travaux (KRATCHKO, RUEL, AMOURDEDIEU).

Des noyaux d'origine très variée sont utilisés par différents auteurs, et notamment ceux fournis par des coupes de foie de souris ou de rats, des coupes de thyroïdes, des frottis de thymus ou de tumeur, du sang de poulet, etc... Il est difficile d'énumérer tous ces substrats nucléaires car les noyaux de toutes origines sont pratiquement utilisables.

La technique que nous avons mise en oeuvre fait appel au sang de mammifère, qui, sans présenter d'inconvénients particuliers, fournit très aisément, sous forme de frottis, un antigène qu'on peut produire très rapidement et en quantité inépuisable. Cette technique a donc l'avantage d'une grande simplicité d'exécution.

Le sang humain, puis le sang de souris, ont été utilisés. Les études antérieures ont montré qu'il n'y avait pratiquement pas de différence dans la sensibilité des résultats avec ces deux types d'antigènes.

I - Recherche des anticorps antinucléaires sur frottis de sang humain :

L'antigène est représenté par les noyaux de leucocytes de frottis de sang humain, fixés par l'acétone à froid.

Un premier contact est maintenu avec les dilutions du sérum (pur, 1/5, 1/64, etc...) pendant quarante minutes à 37°C. Puis, après lavage, un deuxième contact est effectué pendant trente minutes à la température du laboratoire avec un sérum antiglobuline humaine conjugué avec l'isothiocyanate de fluorescéine à une dilution déterminée pour chaque lot de conjugué par un titrage préalable. Le conjugué antiglobuline est préparé par immunisation de lapins contre des gamma-globulines humaines avec adjuvant de FREUND complet. Il est purifié par dialyse, passé sur colonne de SEPHADEX G 25 et filtré avant usage.

Le titre des sérums est donné ^{par} l'inverse de la dernière dilution qui provoque une fluorescence homogène nette des noyaux leucocytaires.

II - Frottis de sang de souris parasitées par Trypanosoma Gambiense :

Des souris blanches "Swiss" reçoivent en injection intrapéritonéale 0,5 ml de sérum physiologique tiédi, additionné de 2 gouttes de sang de souris parasitées. Cet inoculum doit contenir au moins 1 ou 2 Trypanosomes par champ microscopique avec un grossissement de 480.

Des passages sur souris saines sont faits deux fois par semaine: (1): les frottis de sang des animaux parasités sont faits au bout

(1) Nous remercions Madame SIMON (Laboratoire de Parasitologie: Professeur COUDERT) de nous avoir fourni la souche utilisée dans ces expériences et de nous avoir communiqué la technique d'inoculation.

de trois jours, le prélèvement portant sur la queue sectionnée. Les frottis sont séchés à l'air et fixés dix minutes par l'acétone. Ils contiennent un grand nombre de leucocytes et de Trypanosomes. Ils sont conservés éventuellement plusieurs jours à -20°. La réaction d'immunofluorescence est exécutée sur ces frottis selon les modalités décrites ci-dessus pour le sang humain.

Le matériel optique utilisé est un microscope Zeiss G F L pour fluorescence, avec un objectif 60 à sec et un condensateur à fond noir. Filtres d'excitation B G ₁₂ et d'arrêt O G .

Les sérums soumis à : examen ont été fournis par différents services hospitaliers du Centre Hospitalier et Universitaire de Lyon et des hôpitaux d'autres villes. Les constatations cliniques et les diagnostics correspondants/ ont été fournis par les médecins responsables de ces services que nous remercions ici.

Nous avons retenu les sérums des malades pour lesquels le diagnostic posé par ces médecins était le LEC. Un assez grand nombre de malades, 41, ont été examinés dans le service de Dermatologie de l'hôpital de l'Antiquaille, malades chez qui le diagnostic de LEC a été confirmé lors de plusieurs examens successifs ; plusieurs autres observations nous ont été communiquées grâce à l'obligeance de Monsieur le Professeur TRAEGER (service de néphrologie de l'hôpital de l'Antiquaille); de Monsieur le Professeur THIERS et de Monsieur le Docteur MOULIN (Clinique de Dermatologie - Hôpital Edouard Herriot).

MATERIEL d'ETUDE

En 1963, THIVOLET et A. KRATCHKO, dans une première étude portant sur les sérums de 34 malades atteints de LEC, n'avaient obtenu aucun résultat positif.

Depuis, le champ de nos recherches s'est élargi et notre étude comporte 75 sérums supplémentaires, soit de 1961 à mai 1967, 109 sérums donnés par 98 malades atteints de LEC, ce qui représente sur l'ensemble des sérums examinés pour la détection des anticorps antinucléaires, au laboratoire d'Hygiène pendant cette période, un très faible pourcentage :

109 / 8800 sérums

et par rapport au nombre des LEAD un chiffre sensiblement équivalent :

98 LEC/141 LEAD

Ces 98 malades se subdivisent en 33 femmes et 65 hommes. Notre proportion est donc exactement inverse de celle admise communément sans que nous puissions nous expliquer de façon certaine l'origine de cette différence : sans doute, cela provient-il d'une fréquentation hospitalière plus volontiers masculine que féminine.

Du point de vue âge, nos malades se répartissent de la façon suivante :

- de 20 à 30 ans	}	Pour chaque classe d'âges
de 30 à 40 ans		un tiers du nombre total
de 40 à 60 ans		des femmes (soit 10 malades)

tandis que les hommes sont atteints :

pour les 2/5	soit 24 malades	entre 20 et 40 ans
pour la moitié	soit 30 malades	entre 40 et 50 ans
pour les 1/6	soit 11 malades	entre 50 et 60 ans.

Le début de l'affection était noté entre les âges extrêmes de 3 et 78 ans. 2 malades avaient débuté leur affection à 3-4 ans, et 3 malades au-delà de 60 ans.

Nous avons ainsi globalement :

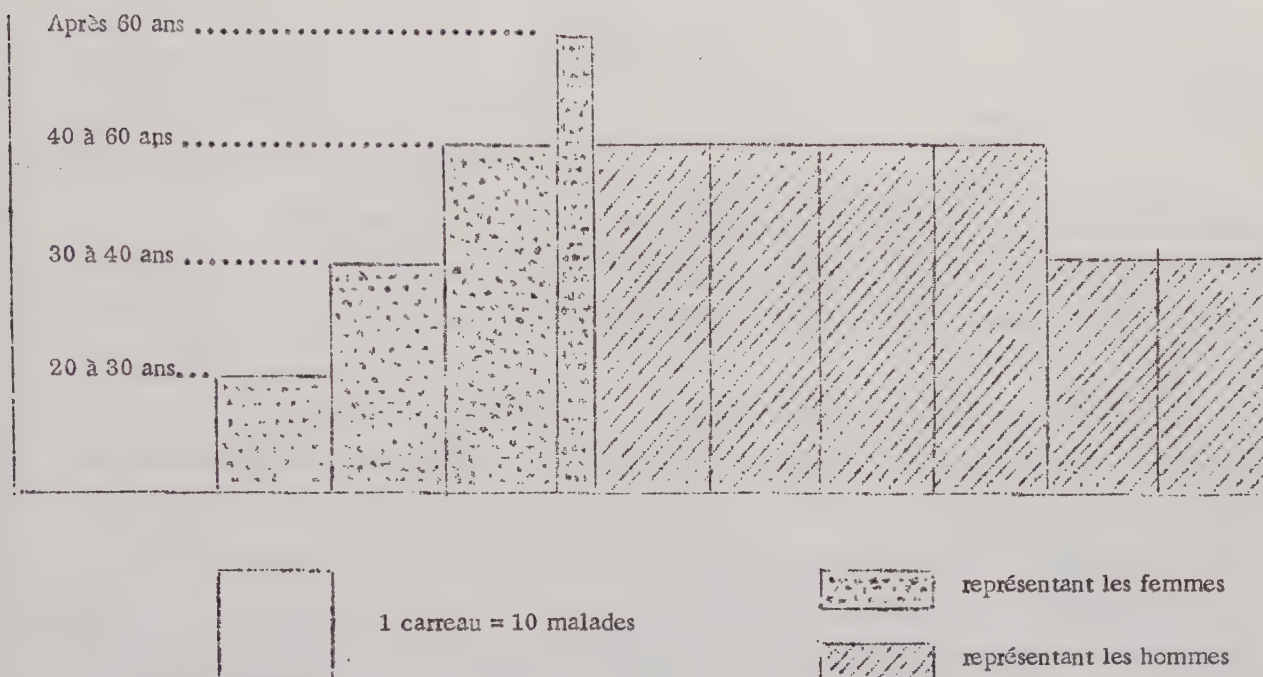
44 malades entre 20 et 40 ans

51 malades entre 40 et 60 ans.

Si l'âge de prédilection du LEC se situe entre 20 et 40 ans, nous voyons que, pour notre part, nos malades se répartissent pourtant à égalité avant 40 ans et après 40 ans.

La durée d'évolution de la maladie chez nos malades varie de quelques semaines à 21 ans, neuf d'entre eux évoluant depuis plus de 10 ans, 39 d'entre eux depuis plus de 2 ans.

REPARTITION DES MALADES EN FONCTION DE LEUR AGE



REPARTITION DES MALADES EN FONCTION DE LA DUREE D'EVOLUTION

Nombre total des malades	< 2 ans	≥ 2 ans > 10 ans	> 10 ans
98 malades	64 malades = 65,3 %	25 malades = 25,5 %	9 malades = 9,18 %

Il a été difficile de retrouver des facteurs déclenchants de l'affection pour l'ensemble de ces malades car bien souvent les différents services hospitaliers qui nous avaient fourni les observations n'avaient pas poussé les investigations dans ce sens particulier : cependant, dans quelques cas que nous développerons par la suite, on note la nette précession d'un traumatisme quelconque : accouchement, accident de la circulation, exposition solaire, etc...

Sur ces 98 malades, 77 présentaient un LEC isolé, c'est-à-dire uniquement des lésions cutanées ^{sans} aucun de ces petits signes cliniques ou biologiques susceptibles d'attirer l'attention sur un passage éventuel à un LEAD.

Parmi les 21 autres malades, certains ne présentaient aucun signe clinique ni biologique, mais on retrouvait par contre dans leur sérum des facteurs antinucléaires ; d'autres présentaient certains signes biologiques ou cliniques, mais sans anticorps antinucléaires ; d'autres enfin, et c'est à notre avis la catégorie la plus intéressante car susceptible d'être une catégorie charnière, présentaient quelques signes cliniques et on notait la présence dans leur sérum d'anticorps antinucléaires.

C'est ainsi que nous avons réparti nos malades en plusieurs groupes, pour la clarté de l'exposé, séparation très artificielle dans certains cas, comme nous allons le voir :

Groupe I : Lupus érythémateux chronique, sans signes associés cliniques ou biologiques, sans anticorps antinucléaires.

Groupe II : Lupus érythémateux chronique avec quelques signes associés cliniques ou biologiques, sans anticorps antinucléaires.

Groupe III : Lupus érythémateux chronique, sans signes associés cliniques ou biologiques, avec présence d'anticorps antinucléaires.

Groupe IV : Lupus érythémateux chronique, avec plusieurs signes associés cliniques ou biologiques, et présence d'anticorps antinucléaires.

Par signes associés cliniques ou biologiques, nous entendons, comme nous l'avons déjà précisé dans l'introduction, les petits signes d'appel :

- asthénie, anorexie, température intermittente, arthralgies, oedèmes, phénomène de Raynaud, photosensibilité,
- Vitesse de sédimentation élevée, leucopénie, hypergammaglobulinémie, hypo plaquettose.

Il est bien entendu que, dans chaque cas, seuls quelques uns de ces signes sont présents sans réaliser jamais un groupement qui, en fonction des critères généralement admis, puisse autoriser le diagnostic de LEAD.

Nous avons, au contraire, exclu de l'étude, deux catégories dans lesquelles les signes cutanés avaient le type clinique du LEC discoïde

- soit associés d'emblée à tous les signes cliniques et biologiques d'un LEAD.
- soit évoluant isolément pendant un temps variable, mais suivis par l'éclosion de signes viscéraux et humoraux caractéristiques du LEAD.

En effet, de tels cas, dont nous avons 3 observations, sont classés actuellement, du point de vue nosologique et sans discussion possible, dans le cadre du LEAD.

Notre classification

Groupe		Signes associés	Anticorps antinucléaires
I	LEC	0	0
II	LEC	+	0
III	LEC	0	+
IV	LEC	++	+

Nos résultats

		Groupe I	Groupe II	Groupe III	Groupe IV
Nombre total de malades	98	74	15	3	6
Hommes	65	54	7	2	2
Femmes	33	20	8	1	4

Analyse des malades du

Groupe I

(LEC , signes associés 0 , Anticorps antinucléaires 0)

Dans ce groupe se rangent 73 malades présentant des lésions de lupus chronique discoïde localisé ou généralisé, sans aucun signe associé, et 1 malade présentant un LEC guéri.

Cette catégorie est représentée par 20 femmes et 54 hommes, chez qui le début de l'affection remontait à un laps de temps variant de quelques mois à 21 ans ; pour la plupart de quelques semaines à 1 an, mais pour 13 d'entre eux supérieur à 2 ans.

Représentation des malades du groupe I

(LEC , signes associés 0, Anticorps antinucléaires 0)

Nombre total des malades	Hommes	femmes	Durée d'évolution
74	54	20	De 0 à 21 ans 13 malades plus de 2 ans

Répartition des malades du groupe I en fonction de la durée de l'évolution

Nombre total des malades	< 2 ans	≥ 2 ans > 10 ans	> 10 ans
74	61 / 74 = 82,4%	6 / 74 = 8,1%	7 / 74 = 9,4%

1	malade	a été vu	à 21 ans	d'évolution	
1	"	"	19 ans	"	
2	"	"	15 ans	"	
1	"	"	18 ans	"	déjà vu à 13 ans d'évolution
1	"	"	12 ans	"	
1	"	"	11 ans	"	déjà vu à 10 ans d'évolution
1	"	"	7 ans	"	
2	"	"	6 ans	"	
2	"	"	5 ans	"	
1	"	"	4 ans	"	

Sur ces 74 malades :

28 recherches de cellules LE	furent négatives
16 V.S. pratiquées	toutes furent normales
15 numérations formules	" " "
32 électrophorèses des protéinos sériques	" " "
26 recherches d'albumine dans les urines	
→ { 22	→ recherches négatives
4	→ taux $\leq$ 0,20 gr
13 biopsies de peau	
→ { 11 résultats	certitude de LEC
2 résultats	probabilité de LEC.

Pour tous ces malades ayant donné 76 sérums, la recherche des anticorps antinucléaires a été négative; les examens, en particulier, ont été concordants pour les malades dont nous avons eu la chance d'examiner le sérum à plusieurs reprises, comme c'est le cas pour deux malades à plusieurs années d'intervalle.

Analyse des malades du

Groupe II

(LEC, signes associés + , anticorps antinucléaires 0)

Quinze malades, 8 femmes et 7 hommes, peuvent être classés dans cette catégorie, malades pour lesquels la recherche des anticorps antinucléaires a été négative mais qui présentaient des signes variés, cliniques ou biologiques, la plupart des malades ne présentant qu'un seul signe d'appel ou deux au maximum.

- 1 avait une leucopénie inférieure à 4000 G.B.
- 5 avaient une V.S. supérieure à 20 mm
- 11 avaient des gamma-globulines de taux supérieur à 20
- 5 souffraient d'arthralgies diffuses
- 4 notaient une température intermittente, peu élevée,
autour de 38° - 38°5
- 2 se plaignaient d'asthénie
- 1 autre de phénomène de Raynaud.

Chez tous ces malades, nous n'avons pas relevé de fausse sérologie positive, et la recherche de cellules LE fut constamment négative.

Répartition des malades du groupe II

(LEC , signes associés + , Anticorps antinucléaires 0)

Nombre total de malades	Hommes	femmes	Durée d'évolution
15	7	8	De 0 à 17 ans 13 malades $\geq$ 2 ans

Symptômes présentés par ces malades du groupe II

Leucopénie	1	}	15 malades atteints de L E C	{	Cellules LE	0	
V.S. ↗	5				Anticorps	}	0
Gamma-globulines ↗	11				antinucléaires		
Arthralgies	5						
Température	4						
Asthénie	2						
Raynaud	1						
Fausse sérologie syphilitique positive	0						

Durée d'évolution de la maladie

Deux malades ont été vus seulement à quelques mois du début de leur affection.

Les treize autres après 2 ans d'évolution :

3	à	2 ans
4	à	3 ans
1	à	4 ans
2	à	7 ans
1	à	8 ans
1	à	12 ans
1	à	17 ans.

De ces quinze malades, nous en isolerons quatre qui, de façon particulièrement nette, posent le problème de la classification de ces LEC présentant plusieurs signes associés, un peu inhabituels pour des LEC, mais insuffisants pour des LEAD dont, au surplus, ils ne possèdent pas la signature sérologique.

Observation n°1

Madame LUK... 24 ans.

Dans les suites d'un accouchement en 1965, cette malade a présenté un LEC de la face.

Cependant, d'une part, l'hypergammaglobulinémie à 26, d'autre part "les modifications importantes observées au niveau de la basale" à la biopsie cutanée, doivent faire émettre des réserves pour une forme subaiguë de lupus.

Mais la recherche des anticorps antinucléaires sur 3 sérums de cette malade a toujours été négative, de même que la recherche des cellules L E.

Observation n°2

Monsieur AMR..., 45 ans.

Dès janvier 1959, ce malade présente des lésions érythémateuses sans papules ni vésicules, sur le cou, puis la nuque, et en mai de la même année sur la poitrine.

Peu à peu, s'installe une hypertension évoluant par poussées. L'électrocardiogramme reste normal et au fond d'oeil/on note la présence d'un exsudat blanc ayant plus les caractères d'un exsudat d'hypertension artérielle que de rétinite dysaurique.

En 1962, une recherche d'anticorps antinucléaires sur 2 sérums est négative, de même que la recherche des cellules L E. Une biopsie de peau montre "un épiderme avec kératose feuilletée et clous cornés. Au-dessous, infiltration assez clairsemée, très limitée, mais rongant la basale avec tendance au clumping. Le lupus érythémateux est probable".

Enfin, en 1963, après un épisode fébrile s'accompagnant d'asthénie, il présente une poussée d'éléments maculeux par plages plus ou moins étendues dans les régions axillaires et également sur les lésions pigmentées cicatricielles.

Une nouvelle recherche d'anticorps antinucléaires est négative.

Par ailleurs, si une partie du bilan biologique est normale :

pas d'albuminurie
tests hépatiques normaux
taux d'urée sanguine normal

numération formule subnormale : G.R. : 4 200 000
G.B. : 4 600
Hb : 12,5
V.G. : 0,97

latex positif au 1/400^e

l'attention est attirée par une V.S. à 35^{mm}, un taux de gamma-globulines à 27,7.

Observation n°3

Monsieur BER..., 34 ans.

Il s'agit d'un malade qui a présenté en 1963 un LEC de la face traité par Nivaquine.

Début 1965, il est vu en consultation car l'action du traitement semble avoir diminué : le LEC s'étend aux bras et des arthralgies apparaissent.

En août 1965, il est hospitalisé pour une nouvelle extension du lupus, après exposition solaire, au décolleté, à la région cervicale postérieure, s'accompagnant de baisse de l'état général, de fatigabilité : les lésions étant à la fois érythémateuses, atrophiques et desquamantes.

La recherche d'anticorps antinucléaires s'est toujours avérée négative.

Pour ce malade aussi, une partie du bilan est normale :

pas d'albuminurie	F.O. : normal
V.S. : 10 mm	sérologie syphilitique: négative
Taux de prothrombine : 97%	Taux de transaminases : normal.

On note cependant des gamma-globulines à 23,
des tests hépatiques perturbés :

Hanger + , Flocculation ++, Mac Lagan 2,4 ;
Rouge colloïdal +.

Pour ces trois malades, en particulier, on ne peut pas ne pas attacher une grande importance aux manifestations cliniques. La recherche des anticorps antinucléaires par la méthode d'I.F. a-t-elle été d'une grande utilité, pour tous les malades de ce groupe II ?

. Elle a toujours été négative et on ne peut, néanmoins, se défendre d'une certaine appréhension quant à l'avenir de ces malades et à leur possible évolution vers le LEAD, bien que l'on ait un certain recul, la moitié de ces malades évoluant depuis plus de trois ans.

. Pourtant, l'observation suivante d'un malade appartenant lui aussi au groupe II (LEC, signes associés : +, anticorps antinucléaires : 0) est particulièrement intéressante.

Observation n°4

Monsieur BOU... , 38 ans.

En juillet 1964, apparition chez ce malade d'un érythème de la face, des mains et des avant-bras, érythème qui s'aggrave en novembre 1964 et prend un aspect cyanique. Le malade est hospitalisé dans un service de dermatologie où l'on porte le diagnostic de LEAD.

En janvier 1965, le tableau se complète avec la survenue d'un syndrome néphrotique :

albuminurie	: 8 - 10 gr	
protéines sériques:	52g 0/00	{ Alb. : 34%
		{ Alpha ₂ : 17%
		{ Gamma ₂ : 26%
azotémie	: 1,30 g	
pas de leucopénie, ni d'hypoplaquettose.		

La recherche des cellules L E a toujours été négative, de même que la recherche des anticorps antinucléaires à deux reprises.

L'autopsie pratiquée ^{peu après} devait montrer la coexistence de deux maladies distinctes : d'une part, un lupus cutané, d'autre part, une glomérulo-néphrite subaiguë extracapillaire, aucune lésion rénale n'évoquant le LEAD.

TABLEAU RECAPITULATIF DES MALADES DU GROUPE II.

(LEC, signes associés +, anticorps antinucléaires 0)

Sexe	Age	Durée de la maladie	Recherche de cellules LE	Signes cutanés	Etat général	gamma-globulines	Titre du sérum en anticorps antinucléaires totaux
Mr DUP...	38	2		Face	bon	26,3	0
Mme ZER..	30	3		joues	bon	24,4	0
Mme RAM..	35	3	⊖	{ nez joues visage	bon	24,2	0
Mme SIN...	40	3			{ VS élevée amaigrissement arthralgies	21,8	0
Mme GEF..	36	3	⊖	doigts	{ leucopénie VS élevée	Normal	0
Mme BOS..	27	qqs mois	⊖	face	{ arthralgies pyrexie	31,1	0
Mme DID..	60	1 an		face	{ arthralgies pyrexie	-	0
Mr BEN...	45	17		face	bon	28	0
Mr PAR...	40	12	⊖	{ main front	{ VS élevée arthralgies pyrexie	Normal	0
Mr CHA...	56	7	⊖	face	{ VS élevée anémie	26,6	{ 0 0
Mme DUC..	26	7		face	{ anémie Reynaud	Normal	0
Mme LUK..	24	2	⊖	face	{ Biopsie peau → LE subaigu	Normal	{ 0 0 0
Mr AMR...	45	8	⊖	{ cou nuque			

N'eût été l'examen anatomo-pathologique, nous aurions eu la conviction que ce malade, comme celui des observations n°1, n°2, n°3, présentait un tableau évocateur d'une évolution vers le LEAD, malgré la négativité des recherches d'anticorps antinucléaires. Or nous avons été obligés de reconnaître qu'au contraire cette négativité reflétait l'absence de passage au LEAD.

Peut-on alors en tirer une conclusion pour les malades n°1, n°2, n°3 : la recherche des anticorps antinucléaires étant pour eux aussi négative, les manifestations cliniques qu'ils présentent sont probablement à mettre sur le compte d'une autre affection que le LEAD, car l'hypothèse d'un LEAD lorsque les réactions d'I.F. sont négatives reste peu probable.

Analyse des malades du

Groupe III

(LEC , signes associés : 0 , anticorps antinucléaires ; +)

Ce groupe n'est représenté que par trois malades : 2 hommes et 1 femme ; 3 malades qui présentent un LEC absolument pur de toute manifestation clinique ou biologique, mais pour lesquels la recherche d'anticorps antinucléaires a été positive : deux de ces malades évoluent depuis 1965, l'un depuis 1963 ; pour tous les trois, la recherche de cellules LE a été négative.

Il est à noter que les sérums de ces trois malades sont positifs à un taux très faible : uniquement purs : or, il ressort des travaux effectués au Laboratoire d'Hygiène, et tout récemment dans la thèse de Madame AMOURDEDEU, que 73% des LEAD ont des titres supérieurs ou égaux à 64.

TABLEAU RECAPITULATIF DES MALADES DU GROUPE III

(LEC , signes associés O , anticorps antinucléaires +)

	Sexe	Age	Durée de la maladie	Recherche de cellules LE	Etat général	Titre du sérum	
						anticorps antinucléaires totaux	anticorps anti- A D N
Mr COL...	Homme	40	4 ans	-O	bon	{ pur 0	0 0
Mr BEN...	Homme	36	2 ans	-O	bon	pur	pur
Mme HAA	Femme	46	2 ans	O-	bon	pur	0

Il semble bien - et c'est notre opinion - que la présence d'ancitorms à un taux aussi faible n'est pas significative et ne peut à elle seule préjuger du devenir de ces malades.

Analyse des malades du

Groupe IV

(LEC, signes associés : +++ , anticorps antinucléaires : +)

Ce groupe comprend 6 malades : 4 femmes et 2 hommes : malades qui, outre un LEC, présentent divers signes cliniques ou biologiques et chez qui on décèle la présence d'anticorps antinucléaires.

Observation n°5

Mademoiselle CAR..., 30 ans.

Début 1964, chez cette malade, on constate un lupus discoïde de la face, tout à fait typique et pur.

Le titre de son sérum en anticorps antinucléaires totaux comme en anticorps anti-ADN était alors de 8.

Quelques mois plus tard, elle présente un syndrome myélo-radiculaire mal étiqueté, puis une tuméfaction inflammatoire de la cheville gauche, s'accompagnant d'une récurrence cutanée sur la face et les épaules. A l'électrophorèse des protéines sériques, on note une hypergammaglobulinémie à 23,4.

Une recherche de cellules LE s'avère négative.

Une deuxième fois le titre de son sérum en anticorps antinucléaires totaux est de 8, de même que le titre en anticorps anti-ADN (anti-acide désoxyribonucléique).

Observation n°6

Madame ARN...

Début 1961, apparition d'un LEC du nez et de la joue gauche, LEC qui reste stable mais s'accompagne d'une V.S. légèrement élevée à 25%, d'asthénie, d'amaigrissement, d'albuminurie transitoire de signification discutable en raison d'une infection urinaire à rechutes, d'une petite anémie à 3.400.000 G.R. Il n'a pas été pratiqué d'électrophorèse des protéines sériques. La recherche de cellules LE a été négative et le sérum de cette malade a un titre de 8 en anticorps antinucléaires totaux aussi bien qu'en anticorps anti-ADN.

Observation n°7

Monsieur DAV..., 42 ans

Ce malade a été vu en 1964 et présentait, outre des cicatrices de lupus, un purpura splénomégalique.

Le médecin nous envoyait ce sérum de façon à détecter un possible passage à un LEAD. Le taux des gamma-globulines était de 18,4.

La recherche de cellules LE est restée négative.

Le titre de son sérum était de 8 en anticorps antinucléaires totaux et en anticorps anti-ADN.

Observation n°8

Monsieur IMB..., 40 ans

Il s'agit d'un malade qui, en 1958, après un traumatisme crânien, avait présenté un LEC du visage, qui s'accompagne dès 1961 d'un syndrome néphrotique avec albuminurie à 4 gr, et à l'électrophorèse, augmentation des α_1 , α_2 globulines, de quelques arthralgies, mais sans asthénie (le malade a continué son travail de camionneur).

La recherche de cellules LE est restée négative.

Son sérum a été positif = pur une fois, et a été négatif une seconde fois. Il n'y avait pas d'anticorps anti-ADN.

Observation n°9

Madame OLI..., 33 ans.

Après un choc psychique en 1960, cette malade a présenté un LEC du cuir chevelu, associant alopecie, érythème, atrophie et hyperkératose.

Par ailleurs la malade se plaint d'arthralgies et de nette photosensibilité, et si F.O. et numération formule sont normaux, si la recherche de cellules LE est négative et l'albuminurie absente, par contre on a une hypergammaglobulinémie à 23,5 , et le sérum a un titre de 8 en anticorps antinucléaires totaux et en anticorps anti-ADN.

Observation n°10

Madame DEN ..., 34 ans.

Le cas le plus intéressant.

Cette malade débute juillet 1965 par un LEC de la face fait de petits éléments au niveau des pommettes, des arcades sourcilières et de la lisière du front.

En octobre 1965, elle souffre d'un "rhumatisme" de l'épaule gauche, à poussées intermittentes. On note une hypergammaglobulinémie à 20.

La recherche de cellules LE est négative.

Et on met en évidence un titre du sérum de cette malade en anticorps antinucléaires totaux comme en anticorps anti-ADN de 512.

Par contre un deuxième sérum est négatif.

Ce titre est considéré comme significatif, mais là encore la présence d'anticorps antinucléaires corrobore l'impression clinique.

TABEAU RECAPITULATIF DES MALADES DU GROUPE IV

(LEC , signes associés + , anticorps antinucléaires +)

	Sexe	Age	Durée de la maladie	Recherche de cellules L E	Signes cutanés	Etat général	gamma-globulines	Titre du sérum	
								anticorps antinucléaires totaux	anticorps anti-A D N
Mme CAR...	Femme	30	3 ans	⊖	Face puis épaules	Syndrome myélo-radicalaire + tuméfaction de la cheville	23,4	8	8
Mme ARN...	Femme	32	6 ans	⊖	Nez et joue G.	Asthénie Amaigrissement Anémie	-	8	8
Mr DAV...	Homme	42	guéri	⊖	Cicatrices	Purpura spléno-mégalye	Normal	8	8
Mr IMB...	Homme	40	9 ans	⊖	Visage	Syndrome néphrotique + arthralgies	Normal	{ Pur { { 0	0 0
Mme OLIV..	Femme	33	7 ans	⊖	Cuir chevelu + alopecie	Photosensibilité + arthralgies	23,5	8	8
Mme DEN...	Femme	34	2 ans	⊖	Pommettes, front	Arthralgies	20	{ 512 { 0	512 0

Si nous reprenons l'ensemble de ces 6 malades du groupe IV, nous constatons que si les lésions cutanées ont disparu en laissant des cicatrices pour l'un, pour les autres malades le LEC évolue depuis une durée variant entre 2 et 9 ans.

Nous remarquons également que si notre statistique personnelle portait globalement sur 33 femmes et 65 hommes, soit 1 femme pour 2 hommes, dans ce groupe IV la proportion s'inverse à 2 femmes pour un homme. En somme, ce groupe un peu particulier des LEC suspects sur le plan clinique, biologique et sérologique d'évoluer vers le LEAD, rassemble un pourcentage global de femmes qui tranche sur l'ensemble.

Tous ces malades ont une recherche de cellules LE négative ; pourtant le tableau clinique est inhabituel pour un LEC typique et suggère une évolution vers le LEAD, évolution qui est peut-être annoncée par une présence d'anticorps antinucléaires à un faible taux pour 5 d'entre eux, à un taux très élevé et significatif de LEAD pour une malade. Nous noterons enfin, dans ce groupe IV l'existence presque constante d'anticorps anti-ADN.

Analyse des groupes annexes

Sous cette rubrique, que nous qualifions d'annexe car elle déborde le cadre proprement dit des LEC, nous avons rangé 3 malades.

Nous avons repris les observations des 141 malades atteints de LEAD dont nous avons examiné les sérums en immuno-fluorescence depuis 1961, et pour 3 d'entre eux, nous avons pu établir des liens entre leur affection présente et un LEC, ce qui était la notion de filiation entre les deux maladies.

Il est probable que, si les investigations avaient pu être poussées dans ce sens, nous aurions découvert de semblables antécédents aussi ce chiffre de 3 / 141 n'a-t-il qu'une valeur d'indication.

Observation n°11

Monsieur BERT..., 38 ans.

Ce malade a présenté début 1946, un LEC étendu aux bras, avant-bras, mains, face et membres inférieurs, LEC tout à fait pur.

En 1960, on note une leucopénie à 3200 et une fausse sérologie positive. Une ponction-biopsie du rein montre une "néphropathie membraneuse". La recherche de cellules LE est négative. Le malade est mis au traitement Nivaquine-corticoïdes.

En 1961, le compte d'Addis est normal.

la numération formule est subnormale :

G.R.	: 4 500 000
G.B.	: 4 600
P.N.	: 49
B.	: 1
E.	: 5
M.M.	: 9
L.	: 18
M.	: 18

l'électrophorèse des protéines sériques :

Albumine	: 50
alpha ₁	: 4,5
alpha ₂	: 15,8
bêta	: 13,3
gamma	: 16,4

Une recherche de cellules LE est à nouveau négative. Par contre une première recherche des anticorps antinucléaires est positive à un titre de 512, et si, depuis 1962, le tableau clinique n'a guère varié, le taux des anticorps antinucléaires oscille entre 64 et 8 pour se stabiliser, depuis mai 1965, à 512.

Observation n° 12

Monsieur YRL... , 22 ans.

L'affection a débuté en mai 1959 par un LEC des doigts et du visage, s'accompagnant d'une albuminurie passagère non retrouvée par la suite. On note au visage : hyperkératose et atrophie, sur les extrémités digitales : lésions congestives et cyaniques.

En octobre 1962, apparition d'une leucopénie. La V.S. est subnormale. Une recherche de cellules LE est positive à trois reprises: en octobre 62, février 63 et décembre 63 ; tandis que le taux des anticorps antinucléaires oscille entre 8 et 64 pour remonter à 512 en décembre 1963.

En 1964 : asthénie, température subfébrile et douleurs rhumatismales.

Depuis les lésions cutanées ont disparu, l'état général reste bon, mais, si la recherche de cellules LE est devenue négative, le taux des anticorps antinucléaires oscille depuis avril 1965 entre 512 et 1024.

Observation n°13

Madame MOR..., 79 ans.

La malade présente, début 1963, des lésions cutanées de la face type LEC s'accompagnant d'une température intermittente, d'une asthénie prononcée, d'une H.T.A. à 24. La N.F. est subnormale, il n'y a pas d'albuminurie, l'urée est légèrement augmentée à 0,52.

Cette malade est mise à la Nivaquine qui blanchit les lésions cutanées.

En janvier 1967, elle présente à nouveau un LEC du visage, du cou, des avants-bras, du thorax, une asthénie modérée, une H.T.A. identique, une albuminurie importante avec Addis perturbé. Sa V.S. est à 50%. Par contre il n'y a pas de température, l'urée, la N.F. sont normales.

Si la recherche des cellules LE est restée négative, en mai 1966, son taux d'anticorps antinucléaires était de 1024, taux identique en janvier 1967, et en mars 1967 : taux à 64.

Dans notre groupe annexe, les deux premiers malades (observations n°11 et n°12) ont présenté un LEC pur pendant 14 ans pour le premier, trois ans pour le second, et ce n'est que peu à peu qu'ils ont constitué leur maladie actuelle :

on est frappé par le fait que, dans ces deux cas, la leucopénie ait été le premier signe alarmant, corroboré par les résultats de la ponction-biopsie du rein pour l'un des malades.

- . pour l'un, la recherche de cellules LE était négative mais le taux d'anticorps antinucléaires très significatif.
- . pour l'autre, la recherche de cellules LE était positive et le taux des anticorps antinucléaires moyennement significatif.

Il est incontestable que, dans ces deux cas, le LEAD a succédé à un LEC réel.

Pour la troisième malade (observation n°13) le LEC n'a pas la même valeur de précession, mais s'inscrit dans le cadre du LEAD dont il constitue un des symptômes, ce qui illustre le lien étroit existant entre les deux affections.

A ces trois malades, nous en adjoindrons un quatrième dont l'observation nous a fort aimablement été fournie par Monsieur le Docteur Moulin (Clinique de Dermatologie - Hôpital E. Herriot).

Monsieur PIE..., 60 ans.

Ce malade, sujet d'origine espagnole vivant en France, présente depuis 1952, à l'âge de 45 ans, un LEC discoïde du visage.

Hospitalisé à la Clinique de Dermatologie en 1953, il est alors porteur de lésions caractéristiques de lupus discoïde, à la fois érythémateux atrophique et kératosique au niveau du nez et des joues.

Ces lésions sont étendues et on pratique un bilan viscéral soigneux. Celui-ci se révèle entièrement négatif et les examens biologiques ne mettent pas en évidence de stigmates d'inflammation ni d'atteinte rénale ou hématologique.

Le malade ayant une cuti-réaction à la tuberculine positive et des ganglions hilaires calcifiés, est soumis à l'isoniazide durant 10 mois. Ce traitement n'entraîne pas d'amélioration cutanée et un traitement à la Nivaquine est prescrit; mais le malade l'abandonne spontanément au bout de trois semaines et ne revient plus consulter.

Il est perdu de vue jusqu'à fin juin 1965. Pendant ces douze années il a exercé le métier de mineur de fond et a toujours joui d'une excellente santé, bien que ses lésions cutanées restent inchangées.

Fin 1965, il se plaint de douleurs articulaires entraînant une impotence fonctionnelle.

Par ailleurs sa température est à 38°- 38°5

sa V.S. est à 50%

le taux des α_2 globulines est augmenté

le titre du sérum en anticorps antinucléaires
est de 1024

Latex, Waaler-Rose, recherche de cellules LE, sérologie syphilitique sont négatifs.

Le malade reçoit du dimère de tocoférol quatre mois, puis du gentisate de chloroquine mais celui-ci est mal supporté et remplacé spontanément par le malade par de l'aspirine.

Quelques mois plus tard, on note un amaigrissement de 7 kgs, des douleurs articulaires importantes, un syndrome de Reynaud (sans cryoglobulines) une augmentation des gamma-globulines sériques, le taux d'anticorps antinucléaires est de 64. Il n'y a pas de leucopénie, ni d'atteinte rénale.

La biopsie des lésions cutanées montre un aspect typique de LEC.

Il s'agit donc d'un malade qui, après avoir été porteur durant 13 ans d'un LEC a présenté un LEAD, sans facteur déclenchant retrouvé.

Nos résultats globaux

Sur nos 98 malades présentant un LEC accompagné ou non de modifications cliniques ou biologiques, la recherche des anticorps anti-nucléaires a donc été positive pour 9 malades : 3 malades appartenant au groupe III (LEC sans signes associés) et 6 malades au groupe IV (LEC avec quelques signes associés), soit cinq femmes et quatre hommes, ce qui représente un pourcentage légèrement inférieur à 10%.

Répartition quantitative des titres en anticorps antinucléaires totaux au cours du LEC

Titre	0	pur		1/8		1/64		1/512	Total
		hommes	femmes	hommes	femmes	hommes	femmes	femme	
Nombre de malades	89	3	1	1	3	0		1	98
%	90,8	9,2%							
Nombre de sérums	100	3	1	1	3	0		1	109

SHRANK et DOMIACH estimaient que l'incidence de la présence d'anticorps antinucléaires était identique dans les deux sexes ; pour nous, le nombre égal de femmes et d'hommes qui se partagent les résultats positifs traduit, en fait, une incidence deux fois plus élevée chez les femmes puisque notre recrutement de malades atteints de LEC était de 2 hommes pour 1 femme.

Valeur significative de ces titres
d'anticorps antinucléaires totaux.

Alors que le titre retrouvé par Madame AMOURDEDIEU, dans sa thèse, était supérieur ou égal à 64 pour 73% des LEAD, nous avons pour les LEC 8 résultats sur 9 positifs dont le titre est inférieur ou égal à 8 : seule une malade peut être considérée comme ayant un titre significatif de LEAD.

Répartition quantitative des titres
en anticorps anti-A D N au cours
du L E C

Titres	0	pur	1/8	1/64	1/512	Total
Nombre de malades	92	1	4	0	1	98
Nombre de sérums	103	1	4	0	1	109

Les malades chez qui nous avons noté la présence d'anticorps anti-ADN appartiennent tous au groupe IV, c'est-à-dire à cette catégorie de malades qui associent à un LEC divers signes cliniques ou biologiques.

Analyse de l'ensemble de nos résultats

- Si nous groupons les malades présentant un LEC localisé ou généralisé, mais pur de toute anomalie clinique ou biologique, c'est-à-dire les malades appartenant aux groupes I et III :

nous avons (groupe I) 74 + (groupe III) 3 = 77 malades.

Et pour ces 77 malades, 3 recherches d'anticorps antinucléaires sont positives, soit $3/77 = 3,8\%$.

Sur l'ensemble des malades présentant un LEC isolé, moins de 5% ont dans leur sérum des anticorps antinucléaires.

- Par contre, si nous rassemblons tous les malades présentant outre un LEC quelques signes cliniques ou biologiques, c'est-à-dire les catégories II et IV, nous avons alors :

(groupe II) 15 + (groupe IV) 6 = 21 malades.

Sur ces 21 malades, 6 ont des anticorps antinucléaires
soit $6/21 = 28,5\%$.

Sur l'ensemble des malades présentant un LEC accompagné d'anomalies biologiques ou cliniques, chez moins de 30% la recherche d'anticorps antinucléaires totaux est positive.

Or ces malades, dont le LEC n'est pas pur, ne représentent sur l'ensemble de nos patients que 21/98, soit une proportion légèrement supérieure à 20%.

Représentation de la positivité des
recherches d'anticorps antinucléaires totaux
en fonction du groupe des malades

Nombre des malades	signes associés	Anticorps antinucléaires	
		absence	présence
77	0	74	3 = < 5 %
21	+	15	6 = < 30 %
98	avec et sans	89	9 → < 10 %

On voit ainsi très clairement que le taux de positivité des anticorps antinucléaires totaux dans les LEC présentant des signes associés est de 6 fois supérieur à celui rencontré dans les LEC ne présentant aucun signe associé ; et c'est probablement cette sélection préalable des malades qui explique toute la gamme des résultats retrouvés par les différents auteurs.

Comparaison de nos résultats
avec ceux d'autres auteurs

THIVOLET et KRATCHKO, en 1963, avaient vu la recherche d'anticorps antinucléaires totaux par la méthode d'immunofluorescence constamment négative sur 34 LEC cliniquement purs.

Ils rejoignaient en cela DOEGLAS qui sur un nombre voisin : 32 LEC purs, avaient fait les mêmes constatations, de même que MENECHINI et COZZA (1963) sur 15 LEC, bien que ces derniers retrouvent les anticorps antinucléaires de façon constante dans 3 LEAD et sur 4 cas sur 10 de LE subaigus.

Notre proportion actuelle globale (10% d'anticorps antinucléaires dans les LEC) est comparable à celle de WEIR, HOLBOROW, et JOHNSON (13 recherches positives sur 71 LEC) et même un peu inférieure, si écartant comme eux tous les malades présentant une anomalie clinique ou biologique, nous nous référons à notre taux partiel de 5%.

Par contre, l'écart devient manifeste lorsqu'on songe aux résultats de PETERSON et FUSARA (50% de recherches positives) de SHRANK et DONIACH (29 fois présence d'anticorps antinucléaires sur 66 LEC en 1963.) enfin de BECK et ROWELL (35%).

Avec ces derniers auteurs, en particulier, la sensibilité des méthodes n'est certainement pas en cause car le taux de positivité des anticorps antinucléaires dans le LEAD, retrouvé par eux, est de 82%, et de 24% dans la PCR : ce qui est sensiblement identique à nos chiffres : 90% dans le LEAD, 30% dans la PCR.

Il est plus probable que le recrutement des malades entre en jeu : il est en effet notable que BECK et collaborateurs retrouvent sur 120 LEC 42 fois des anticorps antinucléaires (et à des taux bien plus élevés que nous).

Mais ils les remarquent chez :

19 malades sur 28	qui se plaignent	d'engelures
1 " sur 17	"	de Raynaud
17 " sur 32	"	d'arthralgies
15 " sur 24	qui présentent	une V.S. élevée
6 " sur 12	"	des gamma-globulines élevées
12 " sur 19	"	un facteur rhumatoïde

C'est ainsi que 55% de ses malades ont une modification clinique ou biologique contre seulement 20% des nôtres.

Si l'on rapporte alors notre chiffre des LEC non purs, 20% , à celui de BECK et ROWELL, soit 3 fois moins, nous constatons que si nous multiplions par 3 le taux de positivité chez nos malades, soit 10%, nos résultats sont identiques.

	LE C + modifications cliniques ou biologiques	% de la présence d'anticorps antinucléaires
BECK et ROWELL	55% du nombre des malades	35%
THIVOLET (1967)	20% du nombre des malades	10%

Ainsi, la proportion des malades présentant dans leur sérum des anticorps antinucléaires suit fidèlement le nombre de ceux qui présentent une anomalie clinique ou biologique.

Cependant, il faut insister sur un point important : nous avons comparé nos résultats à ceux d'un auteur en particulier, mais dans l'ensemble une telle comparaison est impossible. Tant de facteurs entrent en jeu : la sélection des malades, les variations sur les critères exigés, les différences de techniques employées.

	Nombre total des L E C	Présence d'anticorps antinucléaires	%	L E C pur	Présence d'anticorps antinucléaires	%	L E C associés	Présence d'anticorps antinucléaires	%
Thivolet et Kratchko (1963)	34	0	-	34	0	-	0	-	-
Thivolet (1967)	98	9	7 10%	77	3	< 5%	21	6	28,5%
Beck et Rowell	120	42	35%	54			66		
Doeglas	38	0	-	32	0	-	6	0	-
Meneghini et Corra	15	0	-	15	0	-	0	-	-
Sherak et Doniach	66	29	43,9%						
Weir, Holborow, Johnson	71	13	18,3%	71	13	18,3%			
Peterson et Fusara			50%						

Relations entre LEC et LEAD

Devenir du LEC

Peut-on tirer maintenant une conclusion de ces résultats et penser d'une part que les malades qui présentent des manifestations cliniques surajoutées à un LEC ont plus de chances que les autres de développer un LEAD par la suite : est-ce que ^{d'autre part,} dans ce pronostic à longue échéance la recherche des anticorps antinucléaires par immuno-fluorescence peut nous guider ?

MARTEN et BLACKBURN qui sur 77 LEC avaient trouvé 50% d'anomalies hématologiques ont revu tous ces malades 5 ans après : aucun n'avait développé un LEAD et ils concluent que les LEC possédant des anomalies hématologiques ne sont pas en plus grand danger que les autres. Cependant, il faut souligner que si effectivement ces malades n'ont pas évolué vers le LEAD, un certain nombre a présenté une recherche de cellules LE positive, ce qui montre bien la présence d'anticorps antinucléaires circulants (DNA-nucléohistone). C'est pourquoi on peut se demander si ces malades étaient véritablement des LEC purs.

BECK et ROWELL considèrent qu'un LEC présentant des anomalies hématologiques et sérologiques (recherche d'anticorps antinucléaires positive) doit être regardé comme ayant seulement un LEC et non un LEAD qui pour eux est une entité bien distincte évoluant sur un terrain génétique différent. Pour eux, le risque de développer un LEAD est inférieur à 5 %, ce qui est aussi l'avis de SCOTT et REES.

SHRANK et DONIACH, en 1963, avaient séparé un sous-groupe de 14 malades qu'ils considéraient comme intermédiaires, mais le pronostic pour ces malades ne fut pas différent de 66 autres LEC purs.

ZISWILER sur 255 LEAD retrouve 12 fois des antécédents de LEC.
CANNON et CURTIS, sur 370 LEAD ont retrouvé 5 fois des antécédents de LEC.

ROTHFIELD, MARCH, MIESCHER, EVEN, dans 8 cas sur 127 LEAD décèlent de semblables antécédents.

BUREAU, sur 18 LEAD retrouve 8 fois un passé de LEC.

HEWITT pense que le passage du LEC au LEAD se fait 1 fois sur 10.

SHEAN et PIROFSKY, sur 34 LEAD notent 6 LEC.

STORK et BERZUPS, sur 137 LEC, 7,3% ont évolué vers le LEAD.

En 1949, MONTGOMERY, MAC CREIGHT décèlent dans 6% de 32 LEAD et dans 17% de 77 LE subaigus un passé de LEC.

Quant à WILSON et JORDAN, en 1950, ils notaient des LEC ayant précédé le LEAD aigu dans 20% sur 169 cas, et des LEC ayant précédé le LE subaigu dans 26% sur 96 cas.

Pour notre part, sur 141 LEAD, nous n'avons retrouvé que 2 fois la notion de LEC dans les antécédents et une seule fois la coexistence certaine d'un LEC dans le cadre du LEAD : mais comme nous l'avons noté plus haut, nous ne pouvons faire état de ce chiffre car pour beaucoup de ces malades, l'interrogatoire n'avait pu être suffisant dans ce sens.

En somme, le diagnostic entre une forme qu'on pourrait appeler inflammatoire de LEC et un LEAD est pratiquement impossible. Rien n'autorise à faire un pronostic. Le LEC semble pouvoir comporter une diathèse humorale de type lupique indépendamment de tout lupus érythémateux viscéral proprement dit : on aurait ainsi toutes les transitions entre le LEC pur, le LEC plus quelques signes inflammatoires, le LEC se transformant en LEAD.

Dans l'état actuel de nos connaissances, la recherche des anticorps antinucléaires, si elle enrichit assez souvent le tableau biologique, n'aboutit pas à résoudre ni le problème de la transformation d'un LEC en LEAD, ni le problème de la parenté entre ces deux affections.

CONCLUSIONS

- I - Le but de cette étude a été de rechercher si dans le sérum des malades atteints de lupus érythémateux discoïde chronique, on pouvait détecter par la méthode d'immunofluorescence déjà appliquée au diagnostic du lupus érythémateux aigu disséminé, la présence d'anticorps antinucléaires et si par cette technique on pouvait déceler un éventuel passage du L.E.C. au L.E.A.D., dans tous les cas limites.

Cette technique a été appliquée aux 109 sérums que nous avons reçus en 6 ans, fournis par 98 malades souffrant de L.E.C. : L.E.C. qui était absolument pur pour 74 malades et au contraire associé à différentes manifestations cliniques ou modifications biologiques pour 24 malades.

- II - Pour l'ensemble de nos 98 malades, nous n'avons décelé la présence d'anticorps antinucléaires totaux que pour 9 malades soit une proportion de 10%.

Sur ces 9 malades, 8 avaient un titre inférieur ou égal à 8 et 1 un titre à 512 : donc un seul résultat significatif sur 98 malades.

Si nous^{ne} considérons que les malades souffrant de L.E.C. pur, les anticorps antinucléaires ne sont retrouvés que dans une proportion de moins de 5% alors que si nous étudions le groupe des malades présentant outre un L.E.C. divers signes cliniques ou biologiques, ce taux monte à près de 30%.

- III - Ceci nous permet de constater que la proportion des sérums où l'on décèle la présence d'anticorps antinucléaires suit fidèlement le nombre de malades présentant des modifications cliniques ou biologiques.

Ces résultats nous autorisent également à penser que les chiffres varient d'un auteur à l'autre à la fois par la différence de sensibilité de la technique employée et les critères de sélection des malades.

IV - Dans l'état actuel de nos connaissances, la recherche des anticorps antinucléaires, si elle permet assez souvent d'enrichir le tableau biologique alors que la recherche des cellules L.E. reste constamment négative, n'aboutit pas à résoudre la problème de la transformation du L.E.C. au L.E.A.D. ni à des conclusions sur les parentés exactes entre ces deux formes de lupus.

Le Président de la Thèse :
R. SCHIER

VU, le Doyen :
Pour le Doyen,
l'Assesseur,

J. DORCHE

VU et permis d'imprimer
LYON, le 1er Juin 1967

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université,
P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALLENDE (M.F.)
Lupus érythématosus discoid and systemic : one disease.
Postgrad med. 20, 254-259, 1956.
- 2 - AMOURDEDIEU (M.S.)
Recherche quantitative des anticorps antinucléaires totaux et anti-ADN par immunofluorescence sur frottis de sang de souris saines et parasitées par Trypanosoma gambiense appliquée au diagnostic biologique du lupus érythémateux disséminé.
Thèse Lyon 1967.
- 3 - ANDREASEN (J.O.) and POULSEN (M.E.)
Oral discoid and S.L.E. Clinical investigation.
Acta odont. Scand. 22, 295-310, (Aug) 1964.
- 4 - BAEHR (G.)
Diseases of collagen, in textbook of medicine p.483
Cecil and Loeb, Philadelphia, 1951.
- 5 - BECK (J.S.)
Variations in the morphological pattern of autoimmune nuclear fluorescence.
Lancet I, 1203-1205, (June, 3) 1961.
- 6 - BECK (J.S.) and ROWELL (N.R.)
Discoid lupus erythematosus.
The quaterly journ. of med.; XXXV n°137 (janv) 1966.
- 7 - BENCZE (G.) and LAKATOS (L.)
Relationships of S.L.E. to rheumatoid arthritis, discoid L.E. and SJOGREN'S syndrom. A clinical study.
An. rheum. disease ; 22, 272-275, (july) 1963.
- 8 - BENNET (J.C.), OSMENT (L.S.) and HOLLEY (H.L.)
Immunologic manifestations of a group of patients with a diagnosis of discoid L.E.
Arthritis rheum. ; 4, 490-499, (oct.) 1961.
- 9 - BERZUPS (S.)
Über Klinik und Verlauf des lupus erythematodes.
Inaug. diss. Zurich, 1961.
- 10 - BIELICKY (T.) and al.
Autoimmunological manifestations in chronic L.E.
Derm. wschr. 151, 866-869, 1965.

- 11 - BIBELICKY (T)
Electrophoretic plasma protein pattern and erythrocyte sedimentation in scarring and non scarring forms of chronic L.E.
Acta dermatovener. Stockholm; 42, 293-356, 1963
- 12 - BOLGERT (M) et LESOURD (M)
Reflexions sur la thérapeutique moderne des L.E. aigus et subaigus.
Ann. dermat. syphil. ; 88, n°2, 121-132, 1961.
- 13 - BURCH (P.R.S.) and ROWELL (N.R.)
Autoimmunity Actiological aspects of chronic discoid and S.L.E. systemic sclerosis and Hashimoto's thyroiditis ; some immunological implications.
Lancet ; 2, 507-513, (sept) 1963.
- 14 - BURCH (P.R.S.) and ROWELL (N.R.)
Systemic L.E.. Aetiological aspects.
Amer. J. med. ; 38, 793-801, (May) 1965.
- 15 - BUREAU (Y.) HERVOVET (F.) BARRIERE (M.) HERMANN (P.) COLLIER (M.)
Bull. soc. Fr. dermat. syphil. ; 70, n°5, 832-837, 1963.
- 16 - BURNHAM (T.K.) NEBLETT (T.R.) and FINE (G.)
Application of fluorescence antibody technic to the investigation of L.E. and various dermatoses.
J. invest. dermat. ; 41, 451-456, (dec.) 1963.
- 17 - CAMPANA (C.)
II lupus erythematosus sistemico (considerazionei clinico-diagnostiche)
II policlin. sez. pralica ; 63, 641-1206
- 18 - CANNAT (A.) and all.
Antinuclear antibodies revealed by immunofluorescence and other immunologic methods.
Sem. hop. Paris ; 41, 1090-98, 14 avril 1965.
- 19 - CANNON (E.F.) and CURTIS (A.C.)
A survey of lupus erythematosus in the university of Michigan Hospital since 1948.
Arch. dermat. syphil. Chicago ; 78, 196-199, (aug.) 1958.
- 20 - CANOSO (I.S.)
Immediate and remote personal antecedents in 100 patients with disseminated L.E.
An. fac. med. Montev.; 50, 142-146, 1965.
- 21 - CASALS (J.)
Lab. clin. med.; 625, 1962.
Ou : Arthritis rheum.; 7, 379-390, 1964.

- 22 - CHORAZAK (T.)
Cryoglobulines in chronic L.E.
Acta dermat. vener. Stockholm ; 38, 322-328, 1958.
- 23 - CHORZELSKI (T.)
Communication personnelle (avril) 1967.
- 24 - DAMM (J.) and SONNISCHE (N.)
Examen clinique du L.E. chronique.
Derm. Woehr : 150, 263-278, (sept.12) 1964.
- 25 - DOEGLAS (H.M.G.)
Follow-up patients with chronic discoid lupus.
Dermatologica Basel ; 127, 211-215, 1963.
- 26 - DUBOIS (E.L.) MARTEL (S.)
Discoid L.E. : an analysis of its systemic manifestations.
Ann. int. med. ; 44, 482-, 1956.
- 27 - DUBOIS (E.L.)
L.E. discoid and systemic : illustrated medical lecture.
R.H.M. 101 Loma Linda University ; School of med. Los Angeles 1963.
- 28 - DUBOIS (E.L.)
L.E. : a review of the currents of discoid and systemic L.E. and their variants.
- 29 - DUPERRAT (B.)
Le lupus érythémateux disséminé.
Flammarion, 1958.
- 30 - ELLIS (H.) and FELIX DAVIES (D.)
Serum complement, rheumatoid factor and other serum proteins in rheumatoid diseases and S.L.E.
Ann. rheum. dis. ; 18, 215-224, (sept.) 1959.
- 31 - FORMILJNE (P.) and VAN SOEREN (F.)
Négative L.E. cell phenomenon in true systemic erythematosus.
Lancet, 2, 1206-1207, (dec.6), 1958.
- 32 - FRIOU (G.J.)
Immunofluorescence and antinuclear antibodies.
Arthritis rheum., 7, 161-166, (april) 1964.
- 33 - GANOR (S.) and SAGHER (F.)
S.L.E. changing to the chronic discoid type.
Dermatologica Basel ; 125, 81-92, 1962.
- 34 - GENTELE (H.) LAGERHOLM (B.) and LODIN (A.)
Cryoglobulines in chronic discoid L.E.
Acta dermat. vener. Stockholm ; 39, 207-211, 1959.

- 35 - GERSTEIN (N.) and KNOX (J.M.)
Intradermal leucocyte test in discoid L.E.
Brit. med. J. ; 2, 901-903 (oct.12) 1963,
- 36 - GOETZELER (A)
Exacerbation of a case of chronic L.E. by exogenous influences.
Med. Klin. ; 60, 1319-20 (15 aug.)1965.
- 37 - GOLD (S.L.) and GOWING (N.F.L.)
Systemic lupus erythematosus. A clinical and pathological study.
Quater.J.Med. ; 22, 45-47, 481, (oct.) 1953.
- 38 - GOLD (S.)
Progress in the understanding of lupus erythematosus.
Brit. J. derm. ; 72, 231-239, (June)1960.
- 39 - HARVEY (A.), SHULMAN (L.E.), TUMULTY(P.A.) CONLY (C.L.) and SCHOENICK(L.M.)
Systemic lupus erythematosus: review of the literature and clinical analysis of 138 cases.
Med. Baltimore ; 33, 291-437, (dec.) 1954.
- 40 - HAZERICK (S.R.)
Modern concepts of S.L.E. ; a review of 126 cases.
J. chron. dis. ; 1, 317, 1955.
- 41 - HEGGLIN (R.) and SIEGEN THALER (W.)
Der Viscerale Lupus Erythematosus.
Erg. inn Med. Kinderheihl ; 7, 373-428, 1956.
- 42 - HYMS
Comparative study for the detection of antinuclear factor with the fluorescent antibodies technique.
An. rheum. dis. ; 23, 73-77 , (jan .) 1964.
- 43 - JANSSEN (G.T.), DILLAHA (C.J.) and HONEYCUTT (W.M.)
Discoid lupus erythematosus. Is systemic treatment necessary ?
Arch. derm. ; 92, 283-285, (sept.) 1965.
- 44 - JOHN (H.), EPSTEIN (M.D.) and DENNY (L.) TURFANELLI (M.)
Discoid L.E.
- 45 - KERN (A.B.) and SCHIFT (B.L.)
Discoid L.E. following trauma. Report of cases and analysis of a questionnar.
Arch. derm. Chicago ; 75, 685-688, (april 5) 1957.
- 46 - KRATCHKO (A.)
La recherche des auto-anticorps antinucléaires par la technique quantitative d'immuno-fluorescence.
Thèse Lyon 1961.

- 47 - KUSHNIRUK (W.)
Systemic involvement in chronic L.E.
Canad. med. ass. J. 76, 184-193, (febr.I) 1957.
- 48 - LEVITT (M.F.) and BARHR (G.)
The diseases of collagen.
V.A. tcn. Bull. 5, 10-74, 1951.
- 49 - McGUISTION (C.H.) and SCHOCH (E.P.Jr)
Possible discoid lupus erythematosus in newborn infant; report of case with subsequent development of acute systemic lupus erythematosus in mother.
Arch. dermat. Chicago ; 70, 782-785, (dec.) 1954.
- 50 - MANDEMA (E.) POLLAK (V.E.) KARCK (R.M.) and REZAIAN (J.)
Quantitative observations on antinuclear factors in systemic lupus erythematosus.
J. lab. clin. med. ; 58, 337-352 (sept.) 1961.
- 51 - MARAGNANI (U), MARTINETTI (L.)
Considerazioni pratiche sin rapporti fra lupus eritematoso a lupus eritematoso sistemice.
Edizioni Minerva, Media 1961.
- 52 - MARMONT (A.)
Considerazioni sopra alcuni aspetti clinici, diagnostici e terapeutici, del lupus erithematoso sistemice.
La medicina internazionale, 1957.
- 53 - MARTEN (R.H.) and BLACKBURN (E.K.)
L.E. : clinical hematological studies in 77 cases.
A.M.A. arch. dermat. Chicago 73, 1, 1956.
- 54 - MARTEN (R.H.) and BLACKBURN (E.K.)
Lupus erythematosus : a five year follow-up of 77 cases.
A.M.A. arch. dermat.; 83, 430-436, 1961.
- 55 - MICHELSON (H.E.)
Review and appraisal of present knowledge concerning L.E.
(William ALLEN Pusey Memorial Lecture.)
Proc. inst. med. Chicago ; 19, 335-351 (oct.15) 1953.
- 56 - MIESCHER (P.)
Disseminated lupus erythematosus. The L.E. phenomenon and sero-reactions with antinuclear substances. (orig. in French.)
Third international congress of allergologie.
Flammarion Paris 1958, pp. 537-554.
- 57 - MONTGOMERY (H.) and McCREIGHT (W.G.)
Disseminated lupus erythematosus.
Arch. dermat. Chicago; 60, 356-369, 1949.

- 58 - MONTGOMERY (H.) and ORMSBY (O.S.)
Diseases of the skin. 8th ED. 997-1021
(Lea et Fibiger Philadelphia 1954)
- 59 - MOORE (R.A.)
A textbook of pathology. P. 537.
Saunders Philadelphia 1944.
- 60 - NAGY (E.) and BALOGH (E.)
Bullous forms of chronic discoid lupus erythematoses accompanied
by L.E. cells symptoms.
Dermatologica, Basel ; 122, 6-10, (janv) 1961.
- 61 - NELSON (C.T.)
Chronic discoid lupus erythematosus, with lupus erythematosus
profundus. Possible involvement of parotid gland; probable syste-
mic lupus erythematosus.
Arch. derm.(Chicago) 76, 814-816, (July-dec.) 1957.
- 62 - ODAKA (T.) and all.
Antinuclear factor in chronic discoid lupus erythematosus.
Acta derm. (Kyoto) 61, 1-5, (fevr.) 1966.
- 63 - O'LEARY (P.A.) BRUNSTIG (L.A.) and BAGENSTOH (A.H.)
Symposium on lupus erythematosus.
Proc. Mayo clin., 27, 409, 1952.
- 64 - OTTAVIANI (P.) and PEZZAROSSA (G.)
Acute exacerbation of chronic lupus with thrombocytopenic purpura;
fatal outcome.
(Orig. in Italian) Gier Ital. derm. 91, 220-236 (May-June) 1950.
- 65 - PASCHER (F.) SIMS (C.F.) and PENSKY (N.)
Lupus erythematosus profundus (Kaposi-Irgang);
Report of a case including comparative study of the histopathology
with that of chronic discoid lupus erythematosus.
J. invest derM. 25, 347-361 (nov.) 1955.
- 66 - PETERSON (W.C.) and FUSARA (R.M.)
Antinuclears factors in light sensitivity and lupus erythematosus.
Arch. derm. (Chicago) 87, 563-565, (May) 1963.
- 67 - PETERSON (W.C.) and GOECKEN (H.)
Antinuclear factors in chronic discoid lupus erythematosus.
Arch. derm. (Chicago) 86, 783-787, (dec.) 1962.
- 68 - POLLAK (V.E.) MANDEMA (E.) and KARK (R.M.)
Antinuclear factors in the serums of relatives of patients with
systemic lupus erythematosus.

- 69 - PULSSANT (A.) DANIEL (F.)
L.E.D.
Revue de médecine (sept.) 65, 739-754.
- 70 - RACHMANOV (V.A.) and all.
Lupus erythematosus discoid as a systemic disease.
Derm. W.S.C.H.R. 151, 844-846, 1963.
- 71 - REICHES (A.J.)
The lupus erythematosus syndrom ; the relationship of discoid to systemic lupus erythematosus.
Ann. intern. med. 46, 678-684, (april) 1957.
- 72 - ROTHFIELD (N.F.) MARCH (C.) MIESCHER (P.) and McEVEN (C.)
Chronic discoid L.E. ; a study of 65 patients and 65 controls.
New England J. med., 269, 1155-1161, (nov.) 1963.
- 73 - ROTHFIELD (N.F.) PHYTHYON (J.M.) McEVEN (C.) and MIESCHER (P.)
The role of antinuclear reaction in the diagnostic of systemic lupus erythematosus. A study of 53 cases.
Arthritis rheum. 4, 223-239 (June) 1961.
- 74 - ROTMAN (S.A.) and WALKER (S.A.)
Acute disseminated lupus erythematosus with remission by relapse with discoid lesions.
Arch. dermat. (Chicago) 61, 1043-1044, (June), 1950.
- 75 - ROWELL (N.R.) BECK (J.S.) and ANDERSON (J.R.)
Lupus erythematosus and erythema multiforme like lesion. A syndrom with characteristic immunological abnormalities.
Arch. dermat. (Chicago) 88, 176-180 (aug.) 1963.
- 76 - ROWELL (N.R.) and BECK (J.S.)
Proceeding of the XII international congress of dermatology.
Washington D.C., p. 1381, 1962.
- 77 - RUEL (J.P.)
La technique d'immuno-fluorescence utilisant les sérums anti-complément de cobaye - mise au point et applications pratiques.
Thèse Lyon 1967.
- 78 - RUPE (C.E.) and NICKEL (S.N.)
New clinical of systemic lupus erythematosus. Analysis of 100 cases.
J.A.M.A. 171, 1055-1061, (oct.) 24, 1959.
- 79 - SCOTT (A.) and RIES (E.G.)
The relationship of systemic lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus; a clinical and hematological study.
Arch. dermat. (Chicago) 79, 422-435, (april) 1959.

- 80 - SCOTT (A.) and REES (E.G.)
The relationship of S.L.E. and discoid L.E.; a clinical and hematological study.
Arch. derm. (Chicago) 79, 422-435, (april) 1959.
- 81 - SELIGMANN (M.)
Immunological study on disseminated lupus erythematosus.
(Orig. in Franch) Revue Franç. et. clin. biol. 3, 553-584,
(june) 1958.
- 82 - SELIGMANN (M.)
Immunologic studies on disseminated lupus erythematosus and antibodies against desoxyribonucleic acids. Orig. in Franch :
in : "Immunopathology ist international symposium" 1958,
P. GRABAR and P. MIESCHER EDS ; Basel/Seelisburg, Benne Swabe
publisher, Basel Stuttgart 1959, pp 402-412.
- 83 - SELIGMANN (M.) and al.
Studies on antinuclear antibodies.
Ann. NY acad. Sci. 124, 816-32, 1965.
- 84 - SHRANK (A.B.) and DONIACH (D.)
Discoid lupus erythematosus ; correlations of clinical features
with serums auto-antibody pattern.
Arch. derm. (Chicago) 87, 677-685, (june) 1963)
- 85 - SOEREN (F. Van)
Arthritis and rheumatism, 4, 281, 1961.
- 86 - STEAGALL (R.W.Jr) ASH (H.T.) and FENTANES (L.B.)
Familial lupus erythematosus ; discoid lupus erythematosus in twin
identical families.
Arch. derm. (Chicago), 85, 394-396, (March) 1962.
- 87 - STORCK (H.) und BERZUPS (S.)
Über Lupus Erythematosus Unter Besonderer Berücksichtigung des
Überganges von Localisierten in generalisierte Formen.
Dermatologica 124, 142-154, 1962.
- xx -
- 88 - THIVOLET (J.) et KRATCHKO (A.)
Ann. Instit. Pasteur, 106-679, 1964.
- 89 - THIVOLET (J.) MONIER (J.C.) LALAIN (F.) RICHARD (M.H.)
Recherche quantitative simultanée des anticorps antinucléaires
totaux et anti-A.D.N. sur frottis de sang de souris.
- 90 - THIVOLET (J.) FRIES (D.) et KRATCHKO (A.)
La détection des auto-anticorps antinucléaires par la technique
d'immuno-fluorescence.
Revue Lyon Med. 10, 1027, 1961.

- 91 - THIVOLET (J.) KRATCHKO (A.) MURAT (M.) et RICHARD (M.)
Recherche quantitative des auto-anticorps antinucléaires par la technique d'immuno-fluorescence au cours du L.E.V.
Presse médicale 1963, 71, 963-965.
- 92 - THIVOLET (J.) KRATCHKO (A.)
Comparaison entre la technique des cellules L.E. et des auto-anticorps antinucléaires par immuno-fluorescence au cours de la L.E.V. et du L.E.C.
Ann. dermat. Syph. 90, n°1, 41-44, 1963.
- 93 - THIVOLET (J.) VERJUS (F.) et KRATCHKO (A.)
Ann. dermat. Syph. PARIS 91, 361-378, 1964.
- 94 - TROMOWITCH (T.A.) and MARCH (C.)
Intradermal tests with autologous white blood cells in chronic discoid lupus erythematosus, systemic L.E. and control subjects.
J. invest dermat. 37, 345-350, (nov) 1961.
- 95 - TUFANELLI (D.) ABRAHAM (R.) et DUBOIS (E.)
Arch. dermat. 88-419, 1963.
- 96 - TUMULTY (P.A.)
The clinical course of S.L.E.
J. Amer. med. Ass. 156, 947, 1944.
- 97 - URBACH (E.) and THOMAS (C.C.)
Classification and definition of the clinical varieties of lupus erythematosus with particular reference to its acute and subacute course.
Brit. J. med. 51, 343-358, (aug.-sept.) 1939.
- 98 - VERJUS (F.)
Les facteurs héréditaires dans le lupus érythémateux disséminé.
Enquête familiale, clinique et sérologique.
Thèse Lyon 1964.
- 99 - WEIR (D.) HOLBOROW (E.J.) and JOHNSON (G.D.)
A clinical study of serum antinuclear factors.
Brit. med. J., 5230, 933-937, (april I) 1961.
- 100 - WILLIAMS (R.C.Jr) and LOW (D.H.)
Serum complement in connective tissue disorders.
J. lab. clin. med. 52, 273-281, (aug.) 1958.
- 101 - WILSON (A.P.) and JORDAN (J.W.)
Relationship of chronic discoid and disseminated lupus erythematosus.
New York J. med. 50: 2449-2452, (oct.15) 1950.
- 102 - ZIMMER (F.E.) and HARGRAVES (M.M.)
Symposium on S.L.E. effects of blood coagulation on L.E. cell formation.
Pro. Mayo clin., 27, 427-430, (oct.22) 1959.

103 - THIERS (H.) MOULIN (G.) CUFFIA (L.) GHARIB (C.)

Transformation d'un LEC au LEAD.

Bull. Soc. Fr. de dermatologie et de syphiligraphie.

73 (V) 1966 p.547.

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE I :

L E C et L E A D	1
Les liens entre les deux affections	5
Le L E C	5
Le L E A D	5

CHAPITRE II :

1) Méthodes d'étude	8
- Frottis de sang humain	9
- Frottis de sang de souris parasitées par Trypanosoma Gambiense	9
2) Matériel d'étude : les sérums examinés	11

CHAPITRE III :

Etude détaillée de nos groupes de malades.	
1) Groupe I : LEC sans signes associés et sans anticorps antinucléaires	17
2) Groupe II : LEC avec signes associés et sans anticorps antinucléaires	19
3) Groupe III : LEC sans signes associés et avec anticorps antinucléaires	25
4) Groupe IV : LEC avec signes associés et anticorps antinucléaires	27
5) Groupes annexes : malades illustrant le passage du LEC au LEAD	32

CHAPITRE IV :

1) Nos résultats globaux	36
- répartition quantitative des titres en anticorps antinucléaires totaux au cours du LEC	36
- valeur significative de ces titres d'anticorps antinucléaires	37
- répartition des titres en anticorps anti- A D N au cours du L E C	37
- Analyse de l'ensemble des résultats	38
- représentation de la positivité des recherches d'anticorps antinucléaires totaux en fonction du groupe des malades	39

2) Comparaison de nos résultats avec ceux des autres auteurs	40
3) Relations entre LEC et LEAD. Devenir du LEC.	44
CONCLUSIONS	46
BIBLIOGRAPHIE	48

=====

